

Questions flash – Peau et immunité

Une cellule inflammatoire, une maladie ?

N. ORTONNE

Département de Pathologie,
Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

Il est bien entendu impossible de dire qu'à un type cellulaire correspond une maladie inflammatoire dermatologique. C'est particulièrement vrai pour les pathologies infectieuses qui se manifestent plus généralement par des infiltrats polymorphes, dans lesquels tous les types cellulaires de l'inflammation peuvent coexister. Néanmoins, l'identification du ou des types cellulaires prédominant(s) dans les infiltrats cutanés est un des éléments clés du raisonnement diagnostique dermatopathologique. Ce raisonnement prend par ailleurs en compte l'architecture et la topographie des infiltrats (profondeur dans le derme, voire atteinte de l'hypoderme, densité et topographie précise) ainsi que les lésions élémentaires associées. Ces dernières peuvent s'intégrer dans un profil (*pattern*) inflammatoire (eczématiforme, dermatose d'interface lichénoïde...).

L'identification de lymphocytes dans le derme est un paramètre peu utile pour le diagnostic car ceux-ci sont presque constants dans les dermatoses inflammatoires, en particulier dans le derme superficiel. Cependant, l'existence d'un infiltrat lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire dermique profond et/ou hypodermique a une valeur diagnostique certaine, puisque cela restreint le champ des hypothèses diagnostiques, incitant à rechercher en premier lieu un lupus, un lymphome cutané primitif ou secondaire, ou une infection (borréliose, par exemple) ou réaction à piqûre d'insecte.

La présence de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ou de granulomes histiocytaires est quant à elle d'une grande valeur diagnostique.

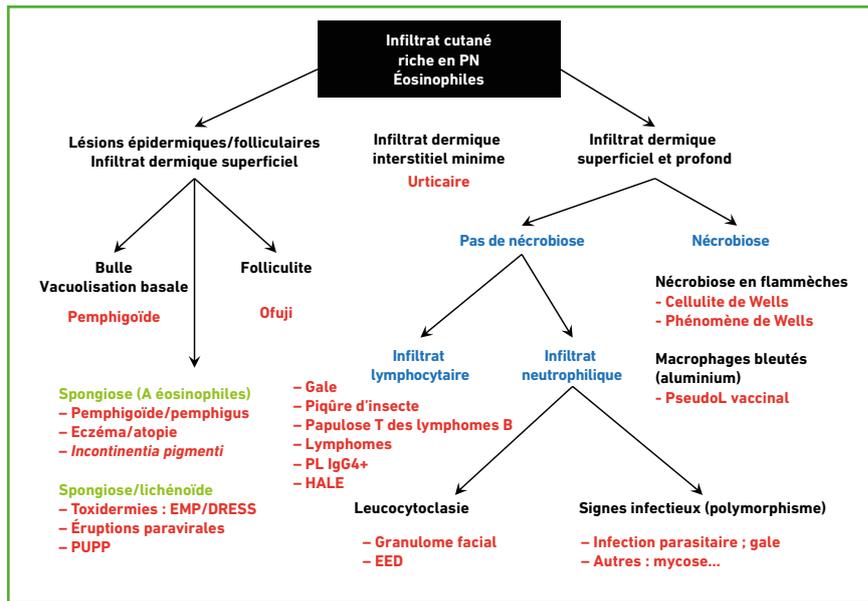


Fig. 1 : Algorithme résumant les étiologies des infiltrats dermiques riches en polynucléaires éosinophiles.

L'identification de polynucléaires éosinophiles (PNéo) permet par exemple d'évoquer plus particulièrement certaines maladies, comme illustré dans l'algorithme présenté dans la **figure 1**. La présence de PNéo dans le derme superficiel associée à des lésions épidermiques ou folliculaires permettra ainsi d'évoquer une pempfigoïde (**fig. 2A**), un eczéma ou une toxidermie (exanthème maculopapuleux ou DRESS, **fig. 2B**), sans oublier d'autres maladies plus rares survenant dans des contextes particuliers. Si l'infiltrat riche en PNéo s'étend dans le derme profond, certaines lésions élémentaires infectieuses permettront de reconnaître un lymphome, une hyperplasie angiolymphoïde, un pseudolymphome IgG4+, une gale (nodule scabieux), une réaction à piqûre d'insecte (infiltrat lymphocytaire prédominant), une cellulite de Wells (nécrobiose en flammèches) ou un pseudo-lymphome vaccinal (nécrose avec macrophages bleutés chargés d'aluminium). Si l'infiltrat est polymorphe, éventuellement associé à une fibrose, il faudra penser en priorité à une lésion infectieuse ou du spectre du granulome facial (*erythema elevatum diutinum*).

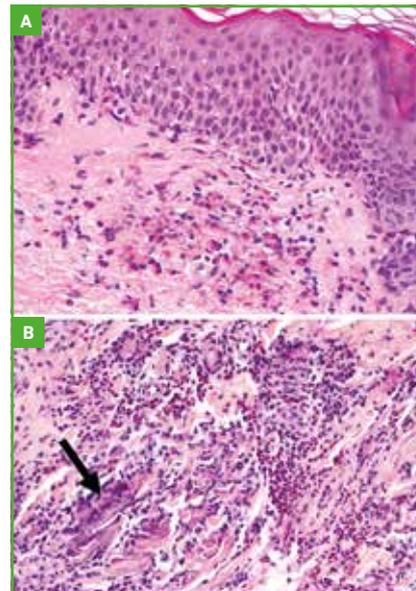


Fig. 2A : Infiltrat dermique superficiel, presque exclusivement constitué de polynucléaires éosinophiles, reconnaissables par leur noyau bilobé et leur cytoplasme très éosinophile. Ils s'étendent dans l'épiderme, au niveau de la basale, qui apparaît vacuolisée, témoignant de micro-décollements débutants, associés à une spongiose et réalisant une image de "spongiose à éosinophiles" (HES, x 200) ; B : infiltrat dermique au cours d'une toxidermie sévère de type DRESS syndrome montrant des lymphocytes et de nombreux polynucléaires éosinophiles. On remarque un foyer de nécrobiose du collagène en flammèche (**pointe de flèche**) rappelant ce que l'on voit plus classiquement dans la cellulite de Wells, réalisant ici un "phénomène de Wells" (HES, x 200).

Questions flash – Peau et immunité

POUR EN SAVOIR PLUS

- WALKER S, WANG C, WALRADT T *et al.* Identification of a gain-of-function STAT3 mutation (p.Y640F) in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *Blood*, 2016;127:948-951.
- ORTONNE N, VALEYRIE-ALLANORE L, BASTUJ-GARIN S *et al.* Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol*, 2015;173:50-58.
- ORTONNE N, WECHSLER J, BAGOT M *et al.* Granuloma faciale: a clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2005;53:1002-1009.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Un granulome, des granulomes ?

N. ORTONNE
Département de Pathologie,
Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

C'est certainement au pluriel qu'il faut envisager les maladies cutanées granulomateuses. D'abord parce que, cliniquement, les dermatoses granulomateuses sont rarement unilésionnelles. Ensuite, parce qu'il existe plusieurs formes de granulomes d'un point de vue histologique : granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, interstitiels ou diffus, avec ou sans nécrobiose, ou xanthomisation (**fig. 1**). Enfin, les étiologies des dermatoses granulomateuses sont multiples (infectieuses, inflammatoires, auto-immunes...), résumées dans les deux algorithmes anatomocliniques présentés en **figure 2**. Les causes de granulomes épithélioïdes sont notamment les plus nombreuses lorsque les lésions sont localisées au visage : pathologies localisées (infections d'inoculation, granulome sili-cotique) ou systémiques (sarcoïdose), de causes identifiables (mycobactérie) ou idiopathiques (lupus miliaire disséminé).

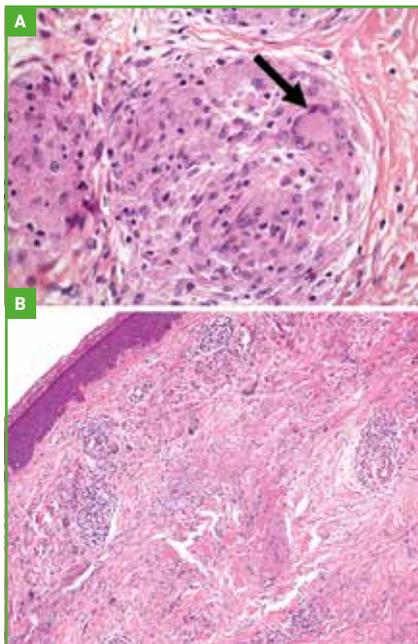


Fig. 1A: Granulome épithélioïde et gigantocellulaire, réalisant un amas d'histiocytes épithélioïdes avec quelques cellules géantes multinucléées (**pointe de flèche**), entouré d'une fibrose et intriqué avec quelques lymphocytes (HES, x 400); **B:** granulome interstitiel entourant une plage de nécrobiose du collagène (HES, x 100).

Certaines maladies ont une présentation granulomateuse systématique alors que d'autres dermatoses peuvent se présenter de façon occasionnelle par des granulomes (lymphomes cutanés primitifs ou secondaires) ou au cours de leur évolution (rosacée granulomateuse). Les granulomes interstitiels et diffus incitent à chercher une pathologie chronique sous-jacente : dermatite interstitielle granulomateuse (lupus et autres connectivites ou polyarthrite rhumatoïde [PR]), nécrobiose lipoïdique (diabète), nodule rhumatoïde (PR), scléromyxœdème (dysglobulinémie monoclonale).

Le caractère granulomateux des lésions n'est pas toujours cliniquement évident, même si certains aspects sont évocateurs, comme les lésions de couleur jaune orangé secondaires à la présence d'histiocytes spumeux. Si certains aspects cliniques sont très évocateurs d'une étiologie bien particulière, comme le caractère annulaire pour le granulome annulaire, le diagnostic requiert fréquemment une confrontation anatomo-

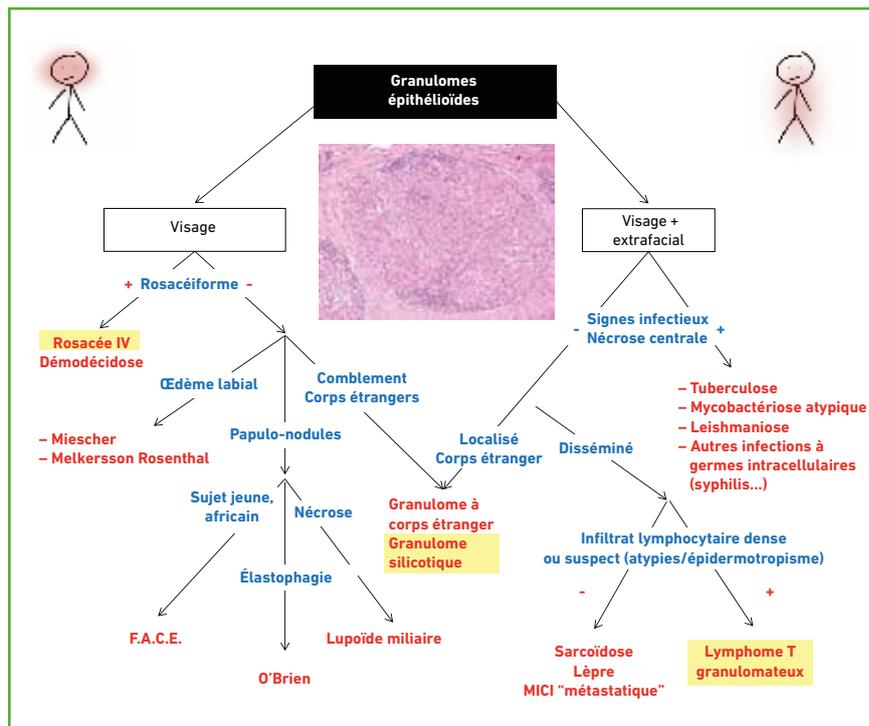


Fig. 2: Algorithme résumant les étiologies des granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires.

clinique. L'histopathologie est cruciale car elle permet de confirmer le caractère granulomateux, les caractéristiques du granulome (granulomes épithélioïdes avec ou sans signes infectieux et granulomes interstitiels et palissadiques avec ou sans nécrobiose du collagène) et parfois d'identifier un agent causal. La confrontation anatomoclinique peut s'avérer difficile, notamment devant des présentations cliniques atypiques ou dans certaines topographies (visage notamment), ayant fait émerger le terme générique de granulomatoses orofaciales.

POUR EN SAVOIR PLUS

- HAIMOVIC A, SANCHEZ M, JUDSON MA *et al.* Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:699.e1-18.
- PIETTE EW, ROSENBACH M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:457-465.
- COUTINHO I, PEREIRA N, GOUVEIA M *et al.* Interstitial Granulomatous Dermatitis: A Clinicopathological Study. *Am J Dermatopathol*, 2015;37:614-619.
- RONGIOLETTI F, MERLO G, CARLI C *et al.* Histopathologic characteristics of scleromyxedema: A study of a series of 34 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1194-1200.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Un anticorps, une maladie auto-immune

M. JACHET

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les auto-anticorps sont dirigés contre des auto-antigènes normalement non reconnus, appelés constituants du "soi". Les auto-antigènes sont des pro-

téines nucléaires, cytoplasmiques ou extracellulaires qui sont soit structurales (collagène, histones, filaments intermédiaires du cytosquelette...), soit fonctionnelles (immunoglobulines, enzymes...). Elles sont généralement ubiquitaires mais peuvent être spécifiques de certains organes. Plus de 200 auto-anticorps sont actuellement décrits. Ce sont des marqueurs et parfois des acteurs des maladies auto-immunes (MAI). La présence d'auto-anticorps dans le sérum des sujets ne signifie pas qu'ils sont pathologiques (c'est-à-dire associés à une MAI) et/ou pathogènes (c'est-à-dire impliqués dans la genèse des lésions cellulaires et/ou tissulaires) à l'origine des manifestations cliniques).

Comment rechercher les auto-anticorps ?

En cas de suspicion de connectivite ou vascularite, la recherche des auto-anticorps est orientée par le tableau clinique. Elle se fait généralement en 2 étapes:

>>> Première étape de débrouillage, peu spécifique: dépistage, le plus souvent par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI):

- anticorps anti-nucléaires (AAN): le taux d'AAN est considéré comme significatif à partir d'un titre $\geq 1/160^e$. Le type de fluorescence observé peut donner une orientation sur l'identité de la cible: homogène (anti-ADN natif, anti-histones), mouchetée (anti-antigènes nucléaires solubles [anti-ENA ou anti-ECT]), nucléolaire (anti-PM-Scl, anti-fibrillarine), cytoplasmique (anti-enzyme, anti-mitochondries);

- ANCA: 3 aspects sont observés: fluorescence cytoplasmique diffuse et granuleuse (cANCA), fluorescence périnucléaire (pANCA) et fluorescence cytoplasmique homogène (ANCA atypiques, de signification proche de celle des pANCA).

>>> Seconde étape plus spécifique: caractérisation orientée par les résultats

de l'IFI, par des techniques plus précises, telles que l'ELISA ou l'immunodot:

- anti-ADN natif;
- anti-ENA: anti-SM, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-JO1, anti-Scl70, anti-centromères...;
- anti-histones;
- anti-CCP;
- ANCA: anti-PR3, anti-MPO.

Valeur clinique des auto-anticorps

Le dosage d'un auto-anticorps peut avoir différents intérêts:

- diagnostique;
- pronostique;
- suivi évolutif de la maladie;
- rôle potentiel dans la prédiction de la réponse au traitement.

La valeur diagnostique d'un auto-anticorps est liée à sa spécificité. Toutefois, un test très spécifique a généralement une faible sensibilité (cas des anti-Sm dans le lupus érythémateux systémique [LES]). Habituellement, les auto-anticorps dits de débrouillage ont une faible valeur diagnostique. Néanmoins, la positivité de ces auto-anticorps conduit à la recherche de spécificités antigéniques qui ont une valeur d'orientation diagnostique. La présence d'un auto-anticorps, considérée isolément, n'a pas de valeur diagnostique absolue et doit être confrontée au tableau clinique.

Prenons l'exemple des anti-SSA/Ro: ils sont détectés au cours du LES dans 1/3 tiers des cas, souvent précocement à un stade préclinique, plus fréquemment dans le lupus cutané subaigu spontané ou médicamenteux. On retrouve également les anti-SSA/Ro et SSB/La au cours du syndrome de Sjögren et des connectivites indifférenciées (UCTD: *Undifferentiated connective tissue diseases*). Les anti-SSA/Ro sont presque constamment associés au lupus cutané néonatal et au bloc auriculo-ventriculaire congénital, qui survient exceptionnellement chez les nouveau-nés de mères

Questions flash – Peau et immunité

ayant des anti-SSA/Ro. Le rôle pathogène direct des IgG anti-anti-SSA/Ro est suggéré [1].

La valeur pronostique des auto-anticorps est importante. Alors que leur association à une pathologie n'est pas toujours spécifique, le lien avec une atteinte d'organe semble plus étroit. Par exemple, la présence d'anticorps anti-Scl70 était significativement associée à la survenue d'une néoplasie (HR: 5,5; IC 95 % : 1,40-21,67; p = 0,01) dans une cohorte monocentrique de 210 patients ayant une sclérodermie systémique, alors que la présence d'anticorps anti-ARN polymérase III était associée à la crise rénale sclérodermiforme et à une atteinte cutanée diffuse [2, 3].

Au-delà de la valeur pronostique, certains auto-anticorps ont des titres qui fluctuent en fonction de l'activité de la maladie. C'est le cas des anticorps anti-ADN double brin dans le cadre du LES, ou des anticorps anti-MDA5 au cours de la dermatomyosite amyopathique, dans laquelle les taux sériques d'anti-MDA5 chez les patients décédés en phase aiguë étaient plus élevés que chez les patients

survivants [4, 5]. Cependant, individuellement, l'interprétation de la fluctuation des taux d'auto-anticorps peut être difficile et doit toujours être confrontée à l'évolution clinique.

Conclusion

Les auto-anticorps sont la marque des MAI. Certains sont observés dans les MAI non spécifiques d'organes (par exemple, le LES) et d'autres dans les MAI spécifiques d'organes (par exemple, dans les dermatoses bulleuses auto-immunes). La responsabilité des auto-anticorps dans le mécanisme physiopathologique des MAI non spécifiques d'organes n'est pas réellement démontrée, mais certains auto-anticorps associés à des MAI spécifiques d'organes sont manifestement à l'origine des symptômes.

BIBLIOGRAPHIE

1. CLANCY RM, NEUFING PJ, ZHENG P *et al.* Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis

of congenital heart block. *J Clin Invest*, 2006;116:2413-2422.

2. CATANO J, GUEDON A, RIVIERE S *et al.* Cancers in systemic sclerosis: risk factors, impact on survival and literature review. *Rev Med Interne*, 2019;40:637-644.
3. MEYER O, DE CHAISEMARTIN L, NICAISE-ROLAND P *et al.* Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*, 2010;37:125-130.
4. SAKAMOTO S, OKAMOTO M, KAIEDA S *et al.* Low positive titer of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is not associated with a poor long-term outcome of interstitial lung disease in patients with dermatomyositis. *Respir Investig*, 2018;56:464-472.
5. NISHIOKA A, TSUNODA S, ABE T *et al.* Serum neopterin as well as ferritin, soluble interleukin-2 receptor, KL-6 and anti-MDA5 antibody titer provide markers of the response to therapy in patients with interstitial lung disease complicating anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Mod Rheumatol*, 2019;29:814-820.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.